Aus der Inneren Abteilung des St. Elisabethkrankenhauses zu Halle (Saale)
(Prof. Dr. med. Winternitz).

Über die Eignung hochprozentig jodierter Öle (40% Jodipin) zur therapeutischen und diagnostischen Verwendung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät der Vereinigten Friedrichs-Universität Halle-Wittenberg

vorgelegt von

Theodor Grüneberg
Medizinalpraktikant aus Halle (Saale).

1925
G. Otto's Buchdruckerei, Darmstadt.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

MEINEN ELTERN

IN DANKBARKEIT GEWIDMET!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534918_0314

Das von H. Winternitz dargestellte und vor ungefähr 25 Jahren in die Therapie eingeführte Jodipin ist das Produkt der chemischen Vereinigung von fetten Ölen mit Jod, die durch additionelle Bindung des Jods an die ungesättigten Fettsäuren zustande kommt. Winternitz ging bei der Darstellung von Fettjodadditionsprodukten, die er der Einfachheit halber Jodfette nennt, ursprünglich von rein physiologischen Überlegungen aus und suchte damit zunächst die Frage zu entscheiden, ob ein unmittelbarer Übergang von Nahrungsfett in Körperfett stattfindet.

Außerdem konnte er mit Hilfe von Jodfetten nachweisen, daß eine subkutane Fetternährung, wie sie Leube für klinische Zwecke bei Inanitionszuständen, Psychosen usw. empfohlen hatte, praktisch nicht in Frage kommt. Was Winternitz sodann veranlaßte, hochjodierte Fette therapeutisch zu verwenden, war der Umstand, daß sie im Körper „abgelagert" werden. Er versprach sich davon besondere therapeutische Vorteile.

Die Firma E. Merck hat ursprünglich ein 10%iges und ein 25%iges Jodipin in den Handel gebracht, die durch Einwirkung von Jodmonochlorid auf Sesamöl dargestellt wurden. In den letzten Jahren ist das 25%ige Präparat durch ein 20%iges Jodipin ersetzt worden. Auf das erst kürzlich eingeführte 40%ige Jodipin komme ich später ausführlich zurück, da die Frage, ob ein so hochprozentiges Jodipin in therapeutischer oder diagnostischer Hinsicht besondere Vorteile bietet, nur dann beantwortet werden kann, wenn man die bereits gesammelten Erfahrungen mit Jodipin von niedrigerem Jodgehalt, sowie den gegenwärtigen Stand der Jodipinanwendung berücksichtigt.

Jodipin ist in Wasser und Alkohol unlöslich, in Aether und Chloroform löst es sich dagegen leicht. Durch Behandlung mit ätzenden Alkalien wird das Jod abgespalten. Das 10%ige Jodipin wird intern, das 20%ige Jodipin nur subkutan verwendet.

Durch eine besondere Art der Emulgierung und Vermischung mit Kaseinnatrium wurde ein festes Jodipin dargestellt, das in Form von Tabletten mit Zuckerüberzug in Verkehr gekommen ist und die interne Jodipinanwendung für den Patienten angenehmer macht.

Bei innerlicher Verabreichung geht das Jodipin unverändert durch den Magen, erst im Darm werden durch den alkalischen Darmsaft Spuren von Jod abgespalten Auch nach der Spaltung des Jodfettes bleibt das Jod an die Fettsäuren gebunden und wird als jodfettsaures Alkali resorbiert und als Jodfett zu den Geweben transportiert, wo es entweder gleich oxydiert oder zunächst deponiert wird. Es ist daher nicht verwunderlich, wenn die Jodausscheidung im Harn nach Jodipingaben wesentlich länger andauert, als nach entsprechenden Jodkaliumgaben. Sie ist auch bedeutend gleichmäßiger. Eine noch weit protrahiertere Jodwirkung erzielt man mit subkutaner Applikation infolge der außerordentlich langsamen Resorption der Fette aus dem Unterhautzellgewebe.

Die Einführung des Jodipins in die Therapie hatte zur Folge, daß nach und nach zahlreiche Ersatzpräparate für die interne Anwendung hergestellt wurden. Von diesen möchte ich besonders das von Emil Fischer und J. von Mering eingeführte Sajodin erwähnen. Es ist das Kalciumsalz der Monojodbehensäure und bildet ein geschmack- und geruchloses weißes Pulver, das 26% Jod enthält. Die anderen in Betracht kommenden Jodfettsäurepräparate von fester Konsistenz sind das Lipojodin (Jodbrassidinsäureäthylester) mit 41% Jod, Jodostarin (Dijodtaririnsäure) mit 47,5% Jod und Jodival (Monojodisovalerianylharnstoff) mit 40% Jod. Alle diese Jodfettsäurepräparate, mit Ausnahme des zuletzt genannten, haben gemeinsam, daß bei ihrer Verwendung das Jod sich viel länger im Organismus aufhält und viel gleichmäßiger zur Wirkung kommt, als bei Anwendung von anorganischen Jodiden. Um eine Jodwirkung handelt es sich auch bei ihnen, denn diese kommt im wesentlichen allen leicht abbaufähigen Jodverbindungen zu. Die spezifische Jodwirkung ist wohl den Jodmolekülen, nicht dem I'-Anion zuzuschreiben, vielleicht kommt sie erst zustande nach Ionisierung des Moleküls durch die I'-Kationen. Die Jodide und die Jodfette kommen zunächst als indifferente Substanzen in den Körper, verteilen sich dort

und überall, wo die Bedingungen dazu gegeben sind, wird aus ihnen Jod frei. Der Überschuß der Jodide wird ausgeschieden, der Überschuß der Jodfette wird aber abgelagert und kommt erst später zur Wirksamkeit. Was die Verteilung der Jodalkalien und der Jodfettsäuren im Körper anbelangt, so ist festzustellen, daß sie ganz verschieden ist. Bei ersteren findet sich Jod besonders in der Schilddrüse, im Blut und in der Haut, während Fettgewebe, Gehirn, Rückenmark und Knochensubstanz frei von Jod sind. Demgegenüber sind die lipoidlöslichen Jodfettsäuren ausgesprochen lipotrop. Man findet die größte prozentuale Jodmenge im Fettgewebe und in der Nervensubstanz.

Nach den Erfahrungen vieler Autoren ist das Jodipin schon in relativ kleinen Dosen außerordentlich wirksam. Diese klinisch erprobte Tatsache ist nicht zu bestreiten, andrerseits aber auch nicht pharmakologisch zu beweisen. Man kann sie sich nur so erklären, daß die Bedingungen für das Freiwerden von Jod bei den Jodfettsäuren günstiger sind, als beim Jodkali, und daß andrerseits auch die lipotropen Eigenschaften der Fettsäuren von Vorteil sind. Die Erfahrung hat gelehrt, daß die Jodide viel leichter Jodismus erzeugen, als die Jodfettsäureverbindungen. Bei subkutaner Jodipinanwendung beobachtet man ihn so gut wie überhaupt nicht. In der Literatur wird mehrfach darauf hingewiesen, daß aller Wahrscheinlichkeit nach die in der Zeiteinheit zirkulierenden geringen Jodmengen der Grund dafür seien. Außerdem wird auch das allmähliche Einsetzen der Jodwirkung bei der subkutanen Anwendung zur Vermeidung von Jodintoxikationserscheinungen besonders vorteilhaft sein. Grouven äußert sich folgendermaßen: „Die protrahierte Jodausscheidung nach Jodipin-Injektionen erklärt einerseits die hervorragende Heilwirkung dieser Methode der Jodeinverleibung, die außer von Fischel von allen Untersuchern bestätigt wurde, andrerseits auch das Fehlen von Intoxikationserscheinungen selbst bei Injektion sehr großer Jodmengen, da dieselben nach Art der Depots unlöslicher Quecksilbersalze erst allmählich im Körper zur Abspaltung und Wirksamkeit gelangen."

Das Indikationsgebiet des Jodipins ist außerordentlich groß und die Literatur darüber so umfangreich, daß es mir nur möglich ist, die wichtigsten Punkte herauszugreifen. Jodipin ist überall da indiziert, wo eine nachhaltige Jodwirkung nötig ist. Wenn ich im folgenden einen knappen Überblick über

die Anwendbarkeit des Jodipins gebe, so muß ich dabei verschiedentlich auch ganz allgemein auf die Bedeutung des Jods in der modernen Therapie zu sprechen kommen.

Wie steht es zunächst mit der Anwendung des Jodipins bei Lues? Das Jod hat schon seit langer Zeit in der Syphilistherapie eine große Bedeutung. Mit Quecksilber und Salvarsan läßt es sich freilich nicht auf eine Stufe stellen, denn nach Angabe der Syphilidologen kommt ihm eine spezifisch aetiotrope Wirkung nicht zu. Das Jod wirkt sehr gut bei den prodromalen Erscheinungen des beginnenden Sekundärstadiums und ganz ausgezeichnet bei tertiärer Lues, vor allem bei gummösen Ulcerationen. Es wird aber auch empfohlen, neben der spezifischen Behandlung Jod immer bei visceraler Lues und luetischen Gefäßerkrankungen zu geben. Die Einführung des Jodipins in die Therapie stellte ein Novum dar, nicht nur, weil es eine hypodermatische Applikation ermöglichte, sondern weil es überhaupt das erste intern verwendbare organische Jodpräparat war. Pillement kam auf Grund eigener und fremder Erfahrungen zu dem Urteil: „Das Jodipin ist das spezifische Heilmittel gegen die tertiäre Lues.“ Von allen Seiten wurde von glänzenden Erfolgen mit Jodipin berichtet, so bei Syphilis maligna praecox, visceraler Lues, luetischen Erkrankungen des Nervensystems und des Auges. Besonders hervorheben möchte ich aber auf Grund der Literaturangaben die ausgezeichnete Wirkung der Jodipininjektionen bei luetischen Gefäßerkrankungen. Die Anwendung des Jodipins erwies sich also auch erfolgreich in Fällen, wo nach allen klinischen Erfahrungen eine intensive Jodwirkung angebracht erscheint, und zwar in Dosen, die, was den Jodgehalt anbelangt, hinter den üblichen Jodkalidosen weit zurückbleiben. Andrerseits aber findet man in der Literatur über Jodtherapie auch den Standpunkt vertreten, daß die organischen Jodpräparate wegen ihres geringen Jodgehaltes nicht in Betracht kämen, wenn man eine intensive Jodwirkung erzielen wolle, wie dies z. B. bei gummösen Veränderungen wichtiger Organe nötig ist. Jodkali sei vorzuziehen. Nach dieser Anschauung ist das Jodipin, ebenso wie die anderen organischen Jodpräparate, nur dann indiziert, wenn es darauf ankommt, eine protrahierte, gleich-

mäßige und milde Jodwirkung zu entfalten, wie z. B. bei spätsyphilitischen Herz-, Gefäß- und Nervenerkrankungen, oder als ultimum refugium bei Patienten, die Jod schlecht vertragen. Diese Ansicht, die wohl hauptsächlich auf theoretischen Erwägungen basiert, steht im Widerspruch zu den von mir erwähnten klinischen Erfahrungen vieler anderer Autoren.

Gerade im Hinblick darauf, daß von einigen Syphilidologen der Jodgehalt der organischen Jodpräparate für zu gering erklärt wird, wäre es zu begrüßen, wenn es uns gelänge, ein brauchbares wesentlich höherprozentiges Jodfett zu gewinnen. Es fragt sich allerdings, ob bei dem Präparat der Vorteil größeren Jodgehaltes nicht mit dem Nachteil, wesentlich leichter Jodismus zu erzeugen, verbunden ist. Ich werde später auf diese Frage nochmals eingehen.

Eine zweite Indikation für Jod sind chronische Bronchitiden und Asthma. Gerade in diesen Fällen ist es nötig, daß eine außerordentlich langdauernde Jodwirkung erzielt wird. Dies ist der Grund, weshalb Jodipin hier ganz besonders dem Jodkali gegenüber den Vorzug verdient. So lauten denn auch die Berichte über den Erfolg übereinstimmend günstig.

Obwohl man sich über die Wirkung des Jods bei Gefäßerkrankungen keine befriedigende Vorstellung machen kann, ist die Jodtherapie bei Arteriosklerose mit Rücksicht auf die guten klinischen Erfahrungen auch heute noch allgemein üblich. Jedenfalls sind die Resultate einer konsequenten Jodipinbehandlung sehr beachtenswert.

Vielfach empfohlen wurde die Behandlung von Rheumatismus und Neuralgien mit lokalen Jodipininjektionen, und zwar nützt man hierbei auch das Jod aus, das durch die schwach alkalische Gewebsflüssigkeit abgespalten wird. Bei den hochprozentig jodierten Fetten ist die Abspaltbarkeit natürlich am größten, während es sich bei jodarmen Fetten nur um minimale Spuren von Jod handelt. Man wird übrigens daran denken müssen, daß die Erfolge subkutaner Jodipininjektionen in derartigen Fällen vielleicht auch im Sinn der jetzt so viel diskutierten Reiztherapie zu erklären sind. Hier ist auch auf die zahlreichen Arbeiten

hinzuweisen, die sich mit der günstigen Wirkung der parenteralen Jodipinzufuhr bei akuten, fieberhaften Infektionen, insbesondere bei septischen, rheumatoiden und pyaemischen Allgemeinerkrankungen beschäftigen. Der Franzose Potheau faßt seine Erfahrungen darüber folgendermaßen zusammen: „Bei mit Fieber und schweren Allgemeinerscheinungen einhergehenden Infektionen führt das Jodipin einen prompten Temperaturabfall und Besserung des Allgemeinbefindens herbei und unterstützt dadurch den Organismus im Kampfe gegen die Toxine." Er stellte auch fest, daß Jodipininjektionen Hyperleukocytose mit reichlicher Mononukleose verursachten, während Jodkali diese Wirkung nicht hatte. Die Angaben Potheaus über seine Erfolge mit Jodipin sind von verschiedenen Autoren bestätigt und erweitert worden. Neuere Versuche ergaben, daß die Erfolge höchstwahrscheinlich auf einer Steigerung der immunisierenden Kraft der Schilddrüse beruhen.

Betreffs der sonstigen Indikationen der Jodipinanwendung, die in der Literatur durch zahlreiche Arbeiten belegt werden, führe ich noch an: Struma, Bleikolik, Lymphdrüsentuberkulose und verschiedene Lungen- und Pleuraaffektionen, ferner Aktinomykose (durch örtliche Jodipininjektionen) und Psoriasis.

Die günstigste Anwendungsart des Jodipins ist die subkutane Injektion. Dabei kommt, wie bereits erwähnt, eine sehr langsam einsetzende und außerordentlich protrahierte Jodwirkung zustande, eine Folge der überaus langsamen Fettresorption. Um eine Resorption der Jodfette handelt es sich aber dabei, nicht um die minimale lokale Jodabspaltung infolge Einwirkung der Gewebssäfte. Das geht aus Obduktionsbefunden hervor. Winternitz berichtet von einem Fall, bei dem er allenthalben unter den Hautdecken von dem injizierten Jodfett reichliche Mengen vorfand. Sie wurden gesammelt und durch Filtration, Auflösen in Aether usw. gereinigt. Die Jodbestimmung ergab, daß der Jodgehalt noch derselbe war Bei Sektionen zeigte sich auch, daß nach Jodipininjektionen an den verschiedensten Stellen im Körper Jodfett zum Ansatz gekommen war. Im Blut finden sich immer nur geringe Mengen Jodfett, doch ist das im Hin-

blick auf die geringe Resorption verständlich. Nach den Untersuchungen von Winternitz ist es ausgeschlossen, daß diese im Körper gefundenen Jodfette etwa aus durch Abspaltung entstandenen Jodalkalien und Nahrungsfett gebildet worden sind.

Von der Injektionsstelle aus verteilt sich das Jodipin, indem es in die Spalten und Gewebslücken der Umgebung vordringt. Erst bei der ganz allmählich in einem sehr geringen Ausmaß erfolgenden Resorption, die in gewissen Grenzen von der Größe der Jodipindepots unabhängig ist, wird Jod in Zirkulation gesetzt. Man hat festgestellt, daß die Ausscheidungsmenge des Jods pro die einen gewissen Betrag niemals überschreitet, ob nun 25, 35 oder sogar 50 Injektionen gemacht wurden. Das mag einerseits daran liegen, daß bei Injektion allzu großer Mengen die Resorptionsverhältnisse schlechter werden, weil das Fett sich im Gewebe nicht in genügend feiner Verteilung ausbreiten kann, andrerseits aber daran, daß unter normalen Ernährungsbedingungen schon eine etwas stärkere Fettzufuhr aus dem Unterhautzellgewebe durch stärkeren Fettansatz ausgeglichen wird.

Wie die Resorptionsvorgänge sich gestalten, ist nicht sicher gestellt, praktisch ist es von verhältnismäßig geringer Bedeutung. Der Umstand, daß emulsioniertes Fett etwas schneller zur Resorption kommt, besagt nicht allzuviel. Folgende Möglichkeiten sind gegeben:

1. Das Fett geht direkt, und zwar in feinster Emulsion, in die Lymphbahnen über.
2. Das Fett wird zunächst durch Verseifung oder durch ein lipolytisches Ferment wasserlöslich gemacht. Das Jod würde in diesem Falle an die Fettsäuren gebunden resorbiert werden.
3. Die Fettkörnchen werden von Phagocyten transportiert.

Da die Jodipindepots, die wir anlegen, zunächst einfach als indifferente Fremdkörper die Gewebsspalten ausfüllen, so können wir mittels Jodipininjektionen dem Körper ungewöhnlich große Jodmengen einverleiben, ohne befürchten zu müssen, daß die Jodwirkung einen für den Organismus schädlichen Grad erreichen könnte. In der Literatur sind

Fälle beschrieben, in denen weit über 100 g, ja über 200 g Jod (!) in wenigen Wochen in Form von Jodipininjektionen zugeführt wurden, ohne daß auch nur die geringsten Intoxikationserscheinungen aufgetreten wären. Wie überraschend gleichmäßig Resorption und Ausscheidung des injizierten Jodipins sind, hat Winternitz schon früher durch Tierversuche dartun können. Fünf Tage nach Beendigung einer Injektionsserie wurde durchschnittlich pro Tag dieselbe Menge Jod durch den Harn ausgeschieden, wie fünf Monate später. Zur Kenntnis der Ausscheidungsverhältnisse beim Menschen haben die Untersuchungen von Feibes wesentlich beigetragen. Selbst bei Injektion sehr großer Jodipinmengen ging die tägliche Jodausscheidung im Harn nicht über 0,4 g hinaus, durchschnittlich betrug sie nur 0,2 g und verteilte sich demnach auf außerordentlich lange Zeit. Feibes stellte in einem Fall noch 402 Tage nach der letzten Injektion Jod im Harn fest! Wir sind daher imstande, durch Jodipininjektionen den Körper auf lange Zeit hinaus einer unausgesetzten, gleichmäßigen Jodisierung zu unterwerfen. Dabei wird das Jod des injizierten Jodipins, wenn auch sehr allmählich, schließlich doch vollständig ausgenutzt. Der Harn enthält weder jodierte, noch nicht jodierte Fettsäuren oder Fette; dagegen sind die jodierten Fette auf ihrem Transport zu den Geweben, also im Blut und in den Geweben selbst allenthalben nachweisbar.

Wir haben das in die Gewebsspalten eindringende Jodipin als einen indifferenten Fremdkörper bezeichnet, wozu die physikalischen und chemischen Eigenschaften des Jodipins und sein Verhalten bei hypodermatischer Zufuhr berechtigen. Tatsächlich haben alle klinischen Erfahrungen gezeigt, daß dem Jodipin keine gewebsschädigenden Eigenschaften zukommen. Es wird dies auch durch experimentelle Versuche bestätigt, die Fritsch* zur Aufklärung eigentümlicher Röntgenbefunde angestellt hat. Es handelt sich um teils diffuse, teils zirkumskripte Schatten, die gelegentlich diagnostische Schwierigkeiten machten und schließlich als Jodipinablagerungen, von früheren Jodipineinspritzungen herrührend, erkannt wurden. Da aber von einigen Beobachtern auf

* Beiträge zur klinischen Chirurgie 1911, 75. Band, 1.—2. Heft.

Veränderungen des Gewebes durch Jodipin, ja sogar auf eine ossifizierende Muskelerkrankung geschlossen wurde, so injizierte Fritsch wiederholt einem Hunde 10 ccm Jodipin in die Oberschenkelmuskulatur. Nach vier Wochen zeigte das Röntgenbild die genannten Schatten mit auffallend genauer Zeichnung der Muskeln. Eine Proberesektion nach einem Vierteljahr ließ auch mikroskopisch nicht die geringste Reaktion des Gewebes erkennen. Die Röntgenbefunde beruhten also nicht auf Muskel- oder Faszienerkrankung, sondern lediglich auf der Undurchlässigkeit des nur äußerst langsam zur Aufsaugung kommenden Jodipins, das tatsächlich in unverändertem Zustand deponiert wird, wie bereits Winternitz auf Grund seiner Beobachtungen angenommen hatte. Fritsch unternahm daraufhin Versuche, um dieses Verhalten des Jodipins diagnostisch zu verwerten. Und tatsächlich erwiesen sich Jodipininjektionen als einfaches Mittel zur röntgenographischen Darstellung von Hohlräumen, wie Fistelgängen, Schußkanälen und Abszeßhöhlen, wobei es vor dem Jodoformglyzerin den Vorzug der Ungiftigkeit und Reizlosigkeit besitzt. Auf die große Bedeutung, welche die diagnostische Anwendung des Jodipins in jüngster Zeit gewonnen hat, komme ich noch zurück.

Aus unseren Darlegungen geht hervor, daß die Sonderstellung und pharmakotherapeutische Bedeutung des Jodipins in seiner Eigenschaft als flüssiges Fett vor allem bei subkutaner Einverleibung zur Geltung kommt. Da das Jodipin ziemlich dickflüssig ist, muß man zur Einspritzung des erwärmten Öls eine weite Nadel gebrauchen. Mit Rücksicht auf die Patienten wird man daher bestrebt sein, die Zahl und das Volumen der Injektionen zu beschränken und wird, um dieses Ziel zu erreichen, ein möglichst hochprozentiges Jodipin verwenden. Wir haben schon darauf hingewiesen, daß von der injizierten Menge nicht so sehr der Grad, wie die Dauer der Jodwirkung abhängig ist. Dagegen kann angenommen werden, daß durch ein hochprozentiges Jodipin die Intensität der Wirkung gesteigert wird, vorausgesetzt, daß die Resorptionsverhältnisse eines derartigen Präparates nicht ungünstiger sind; andernfalls würde bei höherem Jodgehalt auch nur die Dauer der Wirkung zunehmen.

Die Herstellung hochprozentiger, haltbarer und reizloser Jodfette ist aber keineswegs einfach. Die Fette verbinden sich mit den Halogenen in dem Maße, als sie ungesättigte Fettsäuren bezw. deren Triglyceride enthalten. Zunächst nimmt das Fett spielend Jod auf. Will man höheren Jodgehalt erzielen, so muß ein besonderes Verfahren angewendet werden. Es kommt ja doch vor allen Dingen darauf an, ein Präparat herzustellen, das das Jod in fester Bindung enthält, so daß es nicht im Laufe der Zeit wieder abgespalten wird. Ich möchte bei dieser Gelegenheit darauf hinweisen, daß auch die Präparate des 25%igen Jodipins anfangs den Nachteil der Zersetzlichkeit hatten, und daß Merck-Darmstadt dann durch ein verbessertes Verfahren diesen Übelstand beseitigte.

Nach Überwindung mannigfacher Schwierigkeiten, die zum Teil durch die lang nachwirkenden Kriegsverhältnisse bedingt waren, ist es der Firma schließlich gelungen, ein 40%iges Jodipin zu gewinnen, und ich hatte Gelegenheit, auf dem Wege zur Darstellung eines solchen Präparates verschiedene Serien im Elisabethkrankenhaus auf ihre Haltbarkeit und Reizlosigkeit zu prüfen. Die geringste Verunreinigung mit freiem Jod mußte bei subkutaner Anwendung des Präparates lokale Reizerscheinungen hervorrufen. In zweiter Linie galt es, die Resorptionsverhältnisse zu studieren, um zu entscheiden, ob das neue Präparat die Vorteile bietet, die man von ihm auf Grund theoretischer Überlegungen erwarten konnte. Denn falls es damit nicht gelang, die Intensität der Jodwirkung zu verstärken, weil es schlechter resorbiert wurde, als das 20%ige Jodipin, so versprach seine Einführung in die Therapie keinen besonderen Nutzen. Bei der diagnostischen Verwendung ist allerdings die Reizlosigkeit des Präparates allein maßgebend, da die größere Undurchlässigkeit für Röntgenstrahlen und somit die bessere Eignung für diagnostische Zwecke bei höherem Jodgehalt ja außer Zweifel steht und die Resorption dabei gar keine Rolle spielt.

Zu den Injektionen verwendete ich eine 10 ccm-Glaspritze und eine etwas stärkere ca. 8 cm lange Kanüle. Beide wurden in Alkohol in einem verschließbaren Glasgefäß aufbe-

wahrt und vor Gebrauch mit Aether zwei- bis dreimal durchgespritzt. Die Jodipinmenge, die ich jedesmal verwenden wollte, goß ich in eine weite Flasche und erwärmte diese in heißem Wasser. Als Injektionsstelle benutzte ich hauptsächlich die Gegend zwischen den Schulterblättern. Nach Reinigung der betreffenden Stelle mit Alkohol hob ich eine Hautfalte ab und stach die Kanüle ins Unterhautzellgewebe parallel zur Oberfläche ziemlich weit caudalwärts ein. Dann nahm ich die Spritze ab und wartete, ob Blut aus der Kanüle hervortrat. War dies nicht der Fall, so wurde nach abermaligem Aufsetzen der Spritze unter gleichmäßigem Druck langsam injiziert. Die Kanüle wurde dabei nicht bewegt. Nach der Injektion komprimierte ich die Einstichstelle einige Zeit, massierte dann die ganze Umgebung vorsichtig und deckte zum Schluß die Einstichstelle mit einem Heftpflasterstreifen. Durchschnittlich habe ich größere Mengen injiziert, als man im allgemeinen in der Therapie anwendet, um betreffs der Reizwirkung und der Resorptionsverhältnisse (Jodreaktion im Harn) stärkere Ausschläge zu erhalten.

Meine Aufgabe war es zunächst, verschiedene 40 %ige Präparate auf ihre Verträglichkeit bei subkutaner Anwendung zu prüfen, da für die Beobachtung der Resorptionsverhältnisse nur völlig reizlose Präparate in Betracht kamen, ganz abgesehen davon, daß diese Versuche doch letzten Endes den Zweck verfolgten, zu einem für die therapeutische und diagnostische Verwendung geeigneten 40 %igen Jodipin zu gelangen. Die Erfahrungen, die ich nun mit dem mir anfangs zur Verfügung stehenden Präparaten bezüglich ihrer lokalen Reizwirkung machte, waren im großen und ganzen wenig befriedigend. Oft setzte fast mit dem Augenblick, wo die ersten Tropfen bei der Injektion ins Gewebe kamen, ein Brennen ein, das mit dem Anwachsen der injizierten Menge zunahm und erst ganz allmählich wieder verschwand, und zwar meist im Verlauf einiger Stunden. Eine mehr oder weniger starke Druckempfindlichkeit blieb aber gewöhnlich ein bis zwei Tage zurück. Nur in einem Falle habe ich eine ausgesprochene entzündliche Rötung des Injektionsbezirks gesehen, die aber nach Anwendung eines Prießnitz-

schen Umschlages innerhalb eines Tages verschwand. Abszeßbildung oder ernstere lokale Entzündungen sind jedoch niemals aufgetreten. Es ließ sich nach der Injektion leicht feststellen, wie der druckempfindliche Bezirk gemäß der nach mechanischen Gesetzen vor sich gehenden Ausbreitung des Jodipins im Unterhautzellgewebe an Umfang zunahm. So konnte ich bei bettlägerigen Patienten eine Ausbreitung im Sinne der Schwerkraft deutlich verfolgen. Bei anderen Patienten, die umherliefen und am Tage sich Bewegung machten, trat das Moment der Schwerkraft gegenüber anderen mechanischen Momenten mehr in den Hintergrund. Durch diese rasche Ausbreitung im Gewebe kam es, daß die Druckempfindlichkeit meist in einiger Entfernung von der Injektionsstelle und zuletzt ganz diffus auf einer weiten Fläche festgestellt wurde. Eine Entzündung der Einstichstelle selbst habe ich niemals beobachtet. Die einzelnen Präparate waren in der Stärke der Reizerscheinungen, die sie hervorriefen, verschieden. Ich hatte auch den Eindruck, daß sie sich bei längerem Aufbewahren in dieser Beziehung noch etwas verschlechterten. Bei den am stärksten reizenden Präparaten trat auch regelmäßig am Tage der Einspritzung leichtes Fieber auf. Wegen all dieser Beschwerden war es in den meisten Fällen nicht möglich, fortlaufende Injektionen in regelmäßigen Zwischenräumen vorzunehmen.

Der Eindruck, den ich bei den Einspritzungen von der Zersetzlichkeit dieser Präparate erhalten hatte, bestätigte sich durch Reagenzglasversuche. Ich prüfte zunächst die Jodabspaltbarkeit. Zu 1—2 ccm Jodipin gab ich $^1/_{10}$ n-Natronlauge hinzu, verschloß das Reagenzglas mit einem Stopfen, schüttelte den Inhalt zu einer Emulsion und stellte das Glas in einen dunklen Raum. Es zeigte sich, daß die 40 %igen Präparate mehr Jod abspalteten als die 20 %igen. Andererseits verhielten sich die einzelnen Präparate betreffs der Abspaltbarkeit z. T. recht verschieden. Bei all den Präparaten, die lokal Brennen hervorriefen, fand ich schon nach wenigen Minuten eine ausgesprochene Jodreaktion, bei einem völlig reizlosen Präparat ließ sich dagegen erst nach vielen Stunden eine Spur von dem abgespaltenen Jod nachweisen.

Es lag der Verdacht nahe, dass es sich bei den reizenden Präparaten um Verunreinigung mit freiem Jod handeln könnte. Ich habe sie auch daraufhin geprüft. Zu einer Jodipinmenge gab ich Alkohol, schüttelte kräftig und goß dann die Emulsion durch ein Doppelfilter. Das Filtrat versetzte ich mit einigen Tropfen einer 25 %igen Argentum nitricum-Lösung. Es trat eine deutliche gelbliche Fällung ein, die sich auf Ammoniakzusatz hin nicht löste. Die Präparate enthielten demnach freies Jod.

Die eben geschilderten Mängel, die der Mehrzahl der uns zur Prüfung übergebenen 40%igen Präparate anhafteten, veranlaßten die Firma Merck zu fortgesetzten Verbesserungen des Darstellungsverfahrens, bis ein Produkt erzielt wurde, das sich nach unseren Versuchen als völlig einwandsfrei erwies. Das in Verkehr gebrachte 40%ige Jodipin ist ein klares gelblichbraunes Öl vom spezif. Gewicht 1,350 bis 1,370 mit 40% organisch gebundenem Jod, was einem Gehalt von 0,54 g Jod in 1 ccm entspricht. Einspritzungen von 2—5 ccm werden vollkommen reizlos vertragen. Wir haben aber zum Studium der Resorptionsverhältnisse und auch zu therapeutischen Zwecken (bei Ischias, Asthma bronchiale und chronischer Bronchitis) häufig Einspritzungen von 10 ccm vorgenommen, ohne örtliche Erscheinungen oder sonstige Störungen zu beobachten.

Es ist schon früher darauf hingewiesen worden, daß von einem hochprozentigen Jodipin auch eine verstärkte Jodwirkung zu erwarten ist, wenn nicht etwa durch eine verzögerte Resorption der Erfolg beeinträchtigt wird. Um hierüber ins Klare zu kommen, möchte ich zunächst zurückgreifen auf Literaturangaben, welche die Frage behandeln, ob höherprozentig jodierte Fette etwa schwerer resorbiert werden. Winternitz hat in seiner Arbeit „Zur Frage der subkutanen Fetternährung“ der Möglichkeit, daß eine derartige Verschiedenheit bestehen könnte, Rechnung getragen, und seine Versuche mit ein-, zwei-, fünf- und zehnprozentigem Jodfett gemacht. Er fand, daß der im Harn festgestellte Jodgehalt bei allen Versuchen ungefähr gleichen Fettmengen entsprach, und zog daraus den Schluß, daß die Resorptionsverhältnisse bei Verwendung eines 1%igen Jod-

fettes sich nicht günstiger gestalten, als beim 10%igen. Feibes und Klingmüller geben an, daß das 25%ige Präparat bei subkutaner Anwendung ebenso gut ausgenützt würde, wie das 10%ige, da sie im Harn entsprechend mehr Jod fanden.

Man wird nämlich auf eine gesteigerte oder verminderte Resorption durch die Feststellung einer vermehrten oder verminderten Jodmenge im Harn schließen können. Zwischen der Resorption und der Ausscheidung im Harn liegt die Oxydation, soweit nicht etwa eine Ablagerung in Fettdepots erfolgt. Die Resorption aus dem Unterhautzellgewebe geht aber, wie wir gesehen haben, derartig langsam vor sich, daß demgegenüber die schnellere oder langsamere Verbrennung der Fette im Körper in der Versuchsanordnung garnicht berücksichtigt zu werden braucht. Was die Fettablagerung im Körper anbetrifft, so hat man, wenn man nur Vergleichswerte erhalten will, bei den Versuchen lediglich darauf zu achten, daß die zum Vergleich herangezogenen Patienten sich unter gleichen Ernährungsbedingungen befinden, und daß auch keine größeren Unterschiede in ihrer täglichen körperlichen Arbeitsleistung bestehen. Allerdings werden trotzdem Schwankungen in dieser Beziehung niemals ganz zu vermeiden sein. Will man aus der Jodausscheidung im Urin auf die Resorption der Jodfette schließen, so hat man auch noch anderes zu berücksichtigen. Eine feinere Verteilung des Jodipins im Gewebe durch Massieren, Druck, Muskelkontraktionen, kann die Resorptionsverhältnisse verbessern. Das ist bei vergleichenden Versuchen von Wichtigkeit, während der Umstand, daß in den Körper eingebrachtes Jod nicht nur durch die Niere, sondern auch mit den verschiedensten Sekreten ausgeschieden wird, und daß die Schilddrüse Jod speichert, belanglos ist. Je größer der Jodgehalt eines Fettes ist, um so eher wird Jod durch Kontakt mit den alkalischen Gewebsflüssigkeiten abgespalten werden. Das muß beim Vergleich verschieden prozentiger Jodfette immerhin berücksichtigt werden. Aber praktisch kommen für die Abspaltung von Jod durch Kontaktwirkung doch nur so minimale Mengen in Frage, daß wir sie vernachlässigen können. Im großen ganzen darf man daher die

im Harn ausgeschiedene Jodmenge als Maß für die jeweils resorbierte Jodfettmenge betrachten. Zu exakten Vergleichen sind daher quantitative Jodbestimmungen im Harn erforderlich. Unter gewissen Voraussetzungen wird man aber auch nach dem Vorschlag von Winternitz imstande sein, mit einem qualitativen Jodnachweis die Resorptionsgeschwindigkeit ausreichend genau zu beurteilen. Wenn beispielsweise das 40%ige Jodipin die gleichen Resorptionsverhältnisse hat, wie das von mir zum Vergleich benutzte 20%ige Präparat, so wird ceteris paribus bei ersterem pro die eine doppelt so große Jodmenge in Zirkulation gesetzt und durch den Harn ausgeschieden werden, wie bei letzterem. Die Grenze, bei der das Jod im Harn mit Hilfe einer einfachen qualitativen Methode nachzuweisen ist, wird also bei Anwendung des 40%igen Präparates ungefähr in der Hälfte der Zeit erreicht werden.

Zum Jodnachweis wird der Harn im Reagenzglas mit 25%iger Schwefelsäure im Überschuß und 1 – 2 Tropfen 1/2%iger Natriumnitrosumlösung versetzt und mit Chloroform vorsichtig ausgeschüttelt. Je nach der vorhandenen Jodmenge färbt sich das Chloroform rosa bis blaurot. Um gut vergleichbare Resultate zu erhalten, geht man am besten von einer Standardlösung von Jod in Chloroform aus und verwendet bei Anstellung der Reaktion immer die gleichen Mengen Harn (15 ccm) und Chloroform (2 ccm).

Nicht alles Jod läßt sich mit der angeführten Methode im Harn direkt nachweisen, da ein Teil des ausgeschiedenen Jods erst frei wird, wenn ein Kochen des Urins mit Kalilauge oder eine Veraschung des Urins vorausgegangen ist. Ich habe dieses Jod in meinen Versuchen nicht berücksichtigt, weil aus den Tabellen der verschiedenen Autoren klar hervorgeht, daß die Menge des direkt nachweisbaren Jods im großen und ganzen mit der Gesamtjodmenge zu- oder abnimmt*. Zu meinen Untersuchungen habe ich jeden

* Auf die strittige Frage, ob es sich dabei um eine Ausscheidung organisch gebundenen Jods handelt oder ob diese Bindung durch Jod absorbierende Substanzen des Harns (Harnsäure usw.) erst im Reagenzglas erfolgt, kann ich hier nicht eingehen. Soviel ist sicher, daß das bei der Oxydation des Jodipins freiwerdende Jod der Hauptsache nach in Jodalkali übergeführt und als solches im Harn ausgeschieden wird.

Morgen eine Probe von dem gesamten Nachturin des Patienten (von abends 8 Uhr bis früh 8 Uhr) verwendet, außerdem aber auch den Tagesharn wiederholt kontrolliert.

Folgende Beobachtungen sind für eine Gegenüberstellung besonders geeignet:

1. Patient G. (Asthma bronchiale):

Am 1. Versuchstag 10 ccm 20%iges Jodipin injiziert
„ 3. „ 10 „ „ „ „
„ 5. „ 10 „ „ „ „
„ 7. „ 10 „ „ „ „

Vom 6. zum 7. Versuchstage an positive Jodreaktion, die an den späteren Tagen an Intensität gewinnt.

2. Patient R. (Chron. Bronchitis):

Am 1. Versuchstag 10 ccm 40%iges Jodipin injiziert
„ 3. „ 10 „ „ „ „
„ 5. „ 10 „ „ „ „
„ 7. „ 10 „ „ „ „

Die Standard-Jodreaktion tritt am 4. Versuchstag auf, um dann langsam an Intensität zuzunehmen. Ungefähr vom 15. Versuchstag an hat die Jodausscheidung ihren Höhepunkt erreicht und ist auf gleicher Höhe bei einer späteren Kontrolle noch nach 6 Wochen nachweisbar.

3. Patient Gl. (Deformierende Arthritis):

Am 1. Versuchstag 5 ccm 40%iges Jodipin injiziert
„ 3. „ 5 „ „ „ „
„ 5. „ 5 „ „ „ „
„ 7. „ 5 „ „ „ „

Die Jodreaktion ist am 6. bis 7. Versuchstag positiv und übertrifft am 12. Tag nicht unbeträchtlich den Standardwert.

Wir sehen also einerseits, daß bei Verwendung gleicher Injektionsmengen die Jodreaktion beim 40%igen Jodipin schon ungefähr nach der Hälfte der Zeit positiv wird im Vergleich zum 20%igen Jodipin, und daß man andererseits vom 40%igen Jodipin nur die halbe Menge des 20%igen Präparates injizieren muß, um in derselben Zeit den Standardwert der Jodausscheidung zu erreichen. Doch ist in allen Fällen zu beobachten, daß die Jodausscheidung ganz allmählich weiter zunimmt, so daß das Maximum erst nach ungefähr 14 Tagen oder später erreicht wird.

Auch andere Versuche verliefen in ähnlicher Weise. Wiewohl es aus äußeren Gründen nicht immer möglich war, die Parallelversuche ganz gleichartig zu gestalten, so läßt sich aus dem zeitlichen Auftreten und dem Stärkeverhältnis der Jodreaktion doch in allen Fällen der Schluss ziehen, daß 40 %iges Jodipin nicht schlechter resorbiert wird als 20 %iges. Dementsprechend muß die Jodwirkung beim 40 %igen Jodipin rascher einsetzen und intensiver sein und man braucht weniger zu injizieren, um mit gleicher Jodwirkung rechnen zu können.

Über die geeignete Dosierung bei den verschiedenen Indikationen, überhaupt über Einzelheiten der therapeutischen Anwendung, kann erst eine längere praktische Erfahrung mit dem neuen Präparat Aufschluß geben. Jedenfalls genügt es, zunächst festzustellen, daß man mit Hilfe des neuen Präparates Jodipinkuren durch Injektion kleinerer Mengen für Arzt und Patienten bedeutend angenehmer machen kann.

Wir haben bereits die fast 15 Jahre zurückliegenden Versuche von Fritsch zur diagnostischen Verwendung von Jodipin erwähnt. Aber erst seit Darstellung des 40%igen Präparates haben diese Bestrebungen, namentlich in der Kontrastdarstellung des Rückenmarkkanals und in der Sichtbarmachung von Bronchialerweiterungen, immer größere Erfolge aufzuweisen. Intralumbale und intratracheale Jodipineinspritzungen haben sich als völlig reizlos erwiesen.

Die Kontrastdarstellung des Rückenmarkkanals (Myelographie) dient vorwiegend der Erkennung von Tumoren (Höhendiagnose, Abgrenzung traumatisch oder bakteriell bedingter Myelitisfälle u. a. m.) und hat bereits zu bemerkenswerten Feststellungen geführt (Berberich und Hirsch, Peiper und Klose u. a.). Eine noch größere praktische Bedeutung scheint der intratrachealen Jodipinanwendung zur Darstellung des Bronchialbaums (Bronchographie) zuzukommen für den Nachweis von Bronchiektasien und zur Erkennung und Abgrenzung tuberkulöser und gangränöser Höhlen (L. Brauer, Lorey u. a.).

Jedenfalls haben wir es bei der diagnostischen Anwendung des Jodipins mit einer Methodik zu tun, die noch im Anfang ihrer Entwicklung steht und weitere Fortschritte in Aussicht stellt.

Ich möchte zum Schluß kurz zusammenfassen:

1. Nach Überwindung anfänglicher Schwierigkeiten ist es der Firma E. Merck gelungen, ein 40%iges Jodipin herzustellen, das vollkommen beständig und frei von lokalen Reizwirkungen ist.

2. Hochprozentige Jodöle werden nicht schlechter resorbiert als Öle mit geringerem Jodgehalt. Das 40%ige Jodipin bietet daher in therapeutischer Beziehung Vorteile, die seine Anwendung gegenüber dem 20%igen Präparat besonders empfehlenswert erscheinen lassen.

3. Das Indikationsgebiet des Jodipins hat durch die Einführung eines 40%igen Präparates noch an Ausdehnung gewonnen, wie sich bereits aus seiner vielseitigen diagnostischen Verwendung ergibt.

Herr Prof. Winternitz hat mir die Anregung zu dieser Arbeit gegeben und mich bei ihrer Durchführung in liebenswürdiger Weise unterstützt. Ich möchte es nicht versäumen, ihm auch an dieser Stelle hierfür herzlichst zu danken.

Literatur.

1. Meyer u. Gottlieb: Experimentelle Pharmakologie. V. Auflage 1921.
2. Landois-Rosemann: Lehrbuch der Physiologie des Menschen. XVI. Auflage 1919.
3. E. Poulsson: Lehrbuch der Pharmakologie. VI. Auflage 1922.
4. I. Schaeffer: Die Therapie der Haut- und venerischen Krankheiten. V. Auflage 1921.
5. H. Winternitz: Über das Verhalten von Jodfetten im Organismus und deren therapeutische Verwendung. Deutsch. Med. Woch. 1897, Nr. 23.
6. Derselbe: Über Jodfette und ihr Verhalten im Organismus, nebst Untersuchungen über das Verhalten von Jodalkalien in den Geweben des Körpers. Hoppe-Seyler's Zeitschr. f. phys. Chemie, 1898, Heft 5/6.
7. Derselbe: Über die physiologischen Grundlagen der Jodipintherapie. Münch. Med. Wochenschr. 1903, Nr. 29.
8. Derselbe: Zur Frage der subkutanen Fetternährung. Zeitschr. f. klin. Medizin, 50. Bd. 1903, 1./2. Heft.
9. Derselbe: Über Jodipin, Sajodin, Jodalkalien und Jodwirkung. Therap. Monatshefte, 1909, August.
10. G. Grouven: Das Jodipin (Merck) in der Syphilistherapie. Arch. f. Dermat. u. Syph. 1901, Heft 1/2.
11. E. J. Feibes: Betrachtungen über das Jodipin. Dermat. Zeitschr. 1902, Bd. 9.
12. Fr. Lesser: Über das Verhalten der Jodpräparate, speziell des Jodkaliums und des Jodipins im Organismus. Arch. f. Dermat. u. Syph. Bd. 64, Heft 1.
13. C. Hartmann: Zur Jod- und Sajodintherapie. Dissertation Halle 1908.
14. H. Peters: Über Jodipin-Resorption. Dissertation Gießen 1905.
15. W. Mylius: Weitere Erfahrungen über Jodipininjektionen. Woch. f. Therap. u. Hyg. des Auges, 1914, Nr. 13.
16. A. Gorbatow: Über die Anwendung des Jodipins bei Herz- und Gefäßerkrankungen (russ.). Wratschebnaja Gaseta, 1911, Nr. 41.

17. E. Potheau: Des effets antitoxiques de l'iodipine dans les affections aigues.
These de Lyon, 1905.
18. O. Frese: Über die therapeutische Anwendung des Jodipins bei Asthma bronchiale und bei Emphysem.
Münch. Med. Wochenschr. 1899, Nr. 7.
19. V. Klingmüller: Jodipin in subkutaner Anwendung bei tertiärer Lues.
Berl. klin. Woch. 1900, Nr. 26.
20. E. Melchior u. M. Wilimowski: Über Röntgendarstellung von Schußkanälen, kriegschirurgischen Fistelgängen und Abszeßhöhlen vermittels Jodipin. Bruns' Beiträge zur klinischen Chirurgie. Band CIII. Heft 3.
21. Peiper u. Klose: Über die röntgenographische Darstellbarkeit des Rückenmarks (Myelographie). Klinische Wochenschrift 1924, Nr. 49.
22. Berberich u. S. Hirsch: Zur röntgenographischen Darstellung des Rückenmarks (Myelographie).
Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 1.
23. Verhandlungen d. Ges. d. Ärzte in Wien, 3. April 1925. Wiener klin. Woch. 1925, Nr. 15.

Lebenslauf.

Ich, Theodor Waldemar Paul Grüneberg, wurde am 5. III. 1901 zu Halle a. d. S. geboren als Sohn des Assistenzarztes an der Universitäts-Poliklinik für Hautkrankheiten Dr. med. Paul Grüneberg und seiner Ehefrau Elsbeth geb. Tausch. Ich besuchte das Stadtgymnasium meiner Vaterstadt und erhielt am 4. III. 1920 das Reifezeugnis. Mein erstes vorklinisches Semester verbrachte ich in Marburg und studierte dann in Halle, wo ich am 1. XI. 1922 die ärztliche Vorprüfung bestand.

Nach den vorgeschriebenen 5 klinischen Semestern (Sommersemester 23 in München, die übrigen in Halle) bestand ich am 19. V. 1925 in Halle die ärztliche Prüfung.

Meine akademischen Lehrer waren die Professoren bezw. Privatdozenten:

v. Auvers, A. Meyer, Richarz, O. Veit in Marburg; Borst, Döderlein, Fr. Müller in München; Abderhalden, Anton, Beneke, Budde, David, Denker, Eisler, Grote, Grouven, Grund, Haasler, Haecker, Karsten, Kochmann, Küstner, Linnert, Löffler, Mie, Pönitz, Roux, Sellheim, Schieck, Schmidt, Stieda, Stieve, Stoeltzner, Schulz, Voelcker, Volhard, Vorländer, Wetzel und Winternitz in Halle.